Münster 1935, No 109 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Über das Zusammenwirken von Morphin und Skopolamin auf die Dehydrierungsvorgänge.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

Gustav Laumann
(Zahnarzt)
aus Wulften (Osnabrück).

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber das Zusammenwirken von Morphin und Skopolamin auf die Dehydrierungsvorgänge.

Die Beruhigung der Psychomotorik durch Skopolamin wird durch das Morphin in Dosen, die selbst noch nicht beruhigend wirken, weiter gesteigert, andererseits wird die zentrale Herabsetzung der Schmerzempfindung durch Morphin durch Skopolamin gefördert. Beide Alkaloide potenzieren sich mithin gegenseitig in ihren Einzelwirkungen. Man macht von der Kombination im Morphin-Skopolamindämmerschlaf und zur Vorbehandlung bei der Narkose Gebrauch wegen der starken psychischen und motorischen Beruhigung bei aufgehobener bzw. stark herabgeminderter Schmerzempfindung. Es war die Aufgabe vorliegender Untersuchungen, an den Dehydrierungsvorgängen zu untersuchen, ob sich auch im Stoffwechsel eine Potenzierung beider Giftwirkungen nachweisen läßt.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsreihe wurde die Einwirkung von Morphin und Skopolamin auf die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel untersucht. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Das Morphin steigert in starken Verdünnungen die Dehydrierungen und hemmt sie in den Konzentrationen von 1.10^{-3}—1.10^{-8} in zunehmendem Maße. Das Skopolamin fördert lediglich bei mittleren Konzentrationen und verlangsamt die Entfärbung in starken und schwachen Verdünnungen. Wirken Morphin und Skopolamin im Verhältnis 10:1, wie es auch bei der therapeutischen Darreichung vorliegt, zusammen ein, so ergibt sich, daß

lediglich die reine Skopolaminwirkung in Erscheinung tritt, die Morphinwirkung ist durch das Skopolamin verdeckt. Dementsprechend ist der fördernde Einfluß von kleinen Morphingaben durch das Skopolamin aufgehoben und desgleichen die starke Hemmung durch hohe Morphinkonzentrationen.

Tabelle 1

Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		22,5 Morphin	32 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		19,5	34,5	116	93
1.10^{-11}		20	35	113	92
1.10^{-10}		20	34	113	94
1.10^{-9}		22	31,5	102	102
1.10^{-8}		24,5	30,5	92	105
1.10^{-7}		25	30	90	107
1.10^{-6}		25,5	31,5	88	102
1.10^{-5}		27	33	84	97
1.10^{-4}		28	35	80	92
1.10^{-3}		30,5	35,5	74	88
Kontrolle		32		100	
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	36		89	106
1.10^{-10}	1.10^{-11}	34		94	105
1.10^{-9}	1.10^{-10}	33		97	96
1.10^{-8}	1.10^{-9}	32,5		99	94
1.10^{-7}	1.10^{-8}	31		103	95
1.10^{-6}	1.10^{-7}	30		107	95
1.10^{-5}	1.10^{-6}	29		110	86
1.10^{-4}	1.10^{-5}	33		97	77
1.10^{-3}	1.10^{-4}	33		97	66

Versuchsserie II.

Die Dehydrierung der Milchsäure (Tabelle 2), die unter Zusatz von Natriumlaktat untersucht wurde, wodurch die Dehydrierung anderen Nährmaterials unterdrückt wird, wird nur durch kleine Morphingaben gesteigert und durch höhere Gaben stark verlangsamt. Das Skopolamin ist in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-9}—1.10^{-5} wirkungslos. Starke Verdünnungen

und starke Konzentrationen hingegen üben einen stark verschlechternden Einfluß auf die Dehydrierung der Milchsäure aus. In hohen Gaben wirken Morphin und Skopolamin in der gleichen Richtung, in starken Verdünnungen hingegen entgegengesetzt und zwar das Morphin in förderndem und das Skopolamin in hemmendem Sinne. Beim Zusammenwirken von Morphin und Skopolamin wird der Laktatabbau mit ansteigender Konzentration der Gifte sehr stark verschlechtert und zwar von einer Konzentration 1.10^{-8} Morphin + 1.10^{-9} Skopolamin an wesentlich stärker, als der Additionswirkung beider Gifte entspricht. Die Morphinhemmung wird durch das Skopolamin potenziert. In sehr starken Verdünnungen hebt das Morphin die Skopolaminhemmung auf.

Tabelle 2

Skelettmuskel (Rind): Laktatzusatz.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		17 Morphin	22 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		15	34	113	65
1.10^{-11}		15,5	31	110	71
1.10^{-10}		16	26	106	85
1.10^{-9}		19,5	24	87	92
1.10^{-8}		19,5	22,5	87	98
1.10^{-7}		19	22,5	89	98
1.10^{-6}		20	22	85	100
1.10^{-5}		22	24	77	92
1.10^{-4}		22	29	77	76
1.10^{-3}		23	31	74	71
Kontrolle		30		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	31,5		95	75
1.10^{-10}	1.10^{-11}	32		94	77
1.10^{-9}	1.10^{-10}	36		83	68
1.10^{-8}	1.10^{-9}	40		75	79
1.10^{-7}	1.10^{-8}	44		68	87
1.10^{-6}	1.10^{-7}	50		60	83
1.10^{-5}	1.10^{-6}	53		57	77
1.10^{-4}	1.10^{-5}	55		55	69
1.10^{-3}	1.10^{-4}	56		54	50

Versuchsserie III.

Auf den Abbau der Glukose im Skelettmuskel (Tabelle 3) wirken Morphin und Skopolamin in gleichen Konzentrationen in der gleichen Weise ein: beide Gifte steigern in mittleren Verdünnungen den Glukoseabbau und verschlechtern ihn sowohl in starken als schwachen Verdünnungen. Beim Zusammenwirken beider Stoffe erfolgt keine Addition der Einzelwirkungen. Es ist lediglich die Morphinwirkung sichtbar bzw., da ja Morphin und Skopolamin die gleiche Wirkungsstärke zeigen, die Skopolaminwirkung.

Tabelle 3

Skelettmuskel (Rind): Glukosezusatz.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		21,5 Morphin	27,5 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		27,5	36	78	76
1.10^{-11}		24	31,5	90	87
1.10^{-10}		22,5	29	96	85
1.10^{-9}		21	24,5	102	112
1.10^{-8}		20	24,5	108	112
1.10^{-7}		20	27,5	108	100
1.10^{-6}		21,5	29	100	95
1.10^{-5}		23	31	94	89
1.10^{-4}		24	33	90	83
1.10^{-3}		28	37	77	74
Kontrolle		33		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	40,5		81	86
1.10^{-10}	1.10^{-11}	36		92	83
1.10^{-9}	1.10^{-10}	30		110	87
1.10^{-8}	1.10^{-9}	29,5		112	120
1.10^{-7}	1.10^{-8}	30,5		108	120
1.10^{-6}	1.10^{-7}	33		100	100
1.10^{-5}	1.10^{-6}	35		95	91
1.10^{-4}	1.10^{-5}	36,5		91	81
1.10^{-3}	1.10^{-4}	41,5		80	61

Versuchsserie IV.

Der Abbau des Glykogens (Tabelle 4) wird durch Morphin mit ansteigender Konzentration herabgesetzt und durch Skopolamin nur in starken und schwachen Verdünnungen. Mittlere Konzentrationen sind, wie auch in früheren Versuchen, wirkungslos. Bei Kombination von Morphin und Skopolamin tritt ein Wirkungsbild auf, wie es die Skopolaminwirkung allein ergeben würde. Die Morphinwirkung ist nicht mehr sichtbar, es tritt nur die Skopolaminwirkung hervor. Eine Addition der Einzelwirkungen besteht in keinem Falle.

Tabelle 4

Skelettmuskel (Rind): Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		22 Morphin	29 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		23,5	37,5	94	77
1.10^{-11}		24	36,5	92	80
1.10^{-10}		24,5	34,5	90	84
1.10^{-9}		26	34	95	85
1.10^{-8}		26	31	95	93
1.10^{-7}		26,5	30	83	97
1.10^{-6}		27	32,5	82	89
1.10^{-5}		27	35	82	83
1.10^{-4}		28,5	36	77	81
1.10^{-3}		30	37,5	74	77
Kontrolle		33		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	38,5		80	69
1.10^{-10}	1.10^{-11}	36,5		90	70
1.10^{-9}	1.10^{-10}	36		92	79
1.10^{-8}	1.10^{-9}	32,5		101	80
1.10^{-7}	1.10^{-8}	32,5		103	76
1.10^{-6}	1.10^{-7}	33,5		99	79
1.10^{-5}	1.10^{-6}	35		94	77
1.10^{-4}	1.10^{-5}	37,5		88	60
1.10^{-3}	1.10^{-4}	36,5		90	55

Ueberblicken wir die am frischen Skelettmuskel vom Rind erzielten Ergebnisse, so zeigt sich, daß bei der Kombination von Morphin und Skopolamin sich die Skopolaminwirkung durchsetzt, sodaß die Morphinwirkung nicht sichtbar ist. Eine

Addition der Einzelwirkungen tritt dabei nie auf, desgleichen keine antagonistische Wirkung beider Stoffe. Der Abbau der Milchsäure wird durch alle Morphin-Skopolaminkombinationen stark verschlechtert und zwar wesentlich stärker als bei einer Addition der Einzelwirkungen. Wir haben es hier mit einer Potenzierung der Giftwirkungen zu tun.

Versuchsserie V.

Für die Untersuchung des Bernsteinsäureabbaus (Tabelle 5) wurde stark mit Wasser extrahierte Skelettmuskulatur verwendet, weil durch sie die Bernsteinsäure kräftig dehydriert wird, nicht aber Milchsäure, Glukose und Glykogen. Nebenreaktionen können bei extrahiertem Muskelgewebe bei Zusatz von bernsteinsaurem Natrium nicht auftreten, weil keine sonstigen verfügbaren Nährstoffe mehr im Gewebe vorhanden sind.

Tabelle 5

Skelettmuskel (Rind): Bernsteinsäure.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		32,5 Morphin	33,5 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		32,5	35	100	96
1.10^{-11}		32,5	35	103	96
1.10^{-10}		31,5	33,5	105	100
1.10^{-9}		31	35	107	96
1.10^{-8}		30,5	33,5	108	100
1.10^{-7}		30	31	114	108
1.10^{-6}		28,5	31	116	108
1.10^{-5}		28	30	118	112
1.10^{-4}		27,5	31	120	108
1.10^{-3}		26,5	30	123	112
Kontrolle		35		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	43		82	99
1.10^{-10}	1.10^{-11}	41,5		84	101
1.10^{-9}	1.10^{-10}	41,5		84	107
1.10^{-8}	1.10^{-9}	40		88	104
1.10^{-7}	1.10^{-8}	37,5		93	114
1.10^{-6}	1.10^{-7}	38		92	124
1.10^{-5}	1.10^{-6}	37,5		93	124
1.10^{-4}	1.10^{-5}	40,5		86	132
1.10^{-3}	1.10^{-4}	40		86	131

Wie aus Tabelle V ersichtlich ist, regen Morphin wie auch Skopolamin für sich allein die Dehydrierung der Bernsteinsäure leicht an, sodaß man erwarten könnte, daß bei kombiniertem Zusatz die Dehydrierung noch weiter gesteigert würde. Statt dessen finden wir eine z. T. nicht unerhebliche Hemmung des Bernsteinsäureabbaus. Wir haben hier also den merkwürdigen Fall zu verzeichnen, daß zwei für sich einen Stoffwechselvorgang steigernde Verbindungen bei gleichzeitigem Zusatz den gleichen Stoffwechselvorgang hemmen.

Tabelle 6

Leber (Rind): Ohne Zusatz.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		41 Morphin	51 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		55	62	75	82
1.10^{-11}		54	58	76	88
1.10^{-10}		52	56	79	91
1.10^{-9}		48	53	85	96
1.10^{-8}		47	50	87	102
1.10^{-7}		46,5	55	88	93
1.10^{-6}		44	55	93	93
1.10^{-5}		42	57	98	89
1.10^{-4}		41,5	59,5	99	86
1.10^{-3}		40	63	102	81
Kontrolle		66,5		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	81,5		82	58
1.10^{-10}	1.10^{-11}	80		83	67
1.10^{-9}	1.10^{-10}	78		85	76
1.10^{-8}	1.10^{-9}	59		112	83
1.10^{-7}	1.10^{-8}	71		94	96
1.10^{-6}	1.10^{-7}	73		91	86
1.10^{-5}	1.10^{-6}	78		85	91
1.10^{-4}	1.10^{-5}	79		84	88
1.10^{-3}	1.10^{-4}	80		83	88

Versuchsserie VI.

Die Dehydrierungsvorgänge in der Leber werden im Gegensatz zum Muskel durch starke Morphinverdünnungen erheblich gehemmt, hohe Konzentrationen sind wirkungslos. Die Sko-

polaminwirkung an der Leber entspricht der am Muskel: Hemmung durch niedrige und hohe Konzentrationen, Wirkungslosigkeit bei mittleren Konzentrationen. Bei der Kombination Morphin und Skopolamin bleibt nur die Skopolaminwirkung bestehen, die Morphinwirkung ist verdeckt, wie überhaupt der Einfluß des Skopolamins den Morphineinfluß ausschaltet.

Versuchsserie VII.

Der Abbau der Glukose durch Herzmuskel (Tabelle 7) wird durch beide Alkaloide nicht nennenswert beeinflußt. Mittlere Morphin- und höhere Skopolaminkonzentrationen regen ihn geringfügig an. Die Kombination Morphin und Skopolamin ist vollkommen ohne Einwirkung. Die Ergebnisse stimmen mit anderen Versuchen überein, daß auch das lebende Tier hohe Gaben von Morphin bzw. Skopolamin vertragen kann, ohne daß dadurch die Herzleistung nennenswert beeinflußt wird.

Tabelle 7

Herz (Rind): Glukosezusatz.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		22,5 Morphin	25 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		24,5	25	92	100
1.10^{-11}		23	26	98	96
1.10^{-10}		21,5	26	105	96
1.10^{-9}		20	27	112	93
1.10^{-8}		19,5	27,5	115	91
1.10^{-7}		19,5	27	115	93
1.10^{-6}		20	22	112	113
1.10^{-5}		21	22	106	113
1.10^{-4}		23,5	22	96	113
1.10^{-3}		25,5	22	88	113
Kontrolle		32		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	32		100	98
1.10^{-10}	1.10^{-11}	33		97	101
1.10^{-9}	1.10^{-10}	33		97	106
1.10^{-8}	1.10^{-9}	33		97	108
1.10^{-7}	1.10^{-8}	32		100	106
1.10^{-6}	1.10^{-7}	32		100	105
1.10^{-5}	1.10^{-6}	32		100	120
1.10^{-4}	1.10^{-5}	32		100	109
1.10^{-3}	1.10^{-4}	33		97	101

Versuchsserie VIII.

Auch der Abbau der Glukose durch Hirngewebe, der über andere Zwischenstufen verläuft wie der Glukoseabbau durch Herzmuskel, wurde durch Morphin wie auch Skopolamin nicht nennenswert in Mitleidenschaft gezogen. (Tabelle 8). Die Kombination Morphin + Skopolamin ist gleichfalls ohne wesentliche Einwirkung. Sie besteht in einer leichten Verschlechterung des Glukoseabbaues.

Tabelle 8.

Hirn (Rind): Glukosezusatz.

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen	
Kontrolle		47,5 Morphin	48 Skopolamin	100 Morphin	100 Skopolamin
1.10^{-12}		49,5	49,5	96	97
1.10^{-11}		49,5	48,5	96	99
1.10^{-10}		48	47,5	99	101
1.10^{-9}		45	48	105	100
1.10^{-8}		45,5	49	104	98
1.10^{-7}		46,5	50	102	96
1.10^{-6}		46,5	51	102	94
1.10^{-5}		48,5	51,5	98	93
1.10^{-4}		49	52,5	97	92
1.10^{-3}		49	52,5	97	92
Kontrolle		52,5		100	100
Morphin	Skopolamin			gefunden	additiv
1.10^{-11}	1.10^{-12}	54,5		96	93
1.10^{-10}	1.10^{-11}	55,5		95	98
1.10^{-9}	1.10^{-10}	55,5		95	106
1.10^{-8}	1.10^{-9}	56		94	104
1.10^{-7}	1.10^{-8}	56,5		93	100
1.10^{-6}	1.10^{-7}	57		92	98
1.10^{-5}	1.10^{-6}	58,5		90	96
1.10^{-4}	1.10^{-5}	59		89	96
1.10^{-3}	1.10^{-4}	61,5		85	95

Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung von Morphin und Skopolamin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe untersucht. Bei der gleichzeitigen Einwirkung beider Verbindungen tritt eine Gesamtwirkung auf, die in keinem Fall der Summe der Einzelwirkungen entspricht. An den Dehydrierungsvorgängen am Skelettmuskel und an der Leber tritt lediglich die Skopolaminwirkung in Erscheinung. Die Morphinwirkung wird dadurch vollkommen verdeckt. Der Abbau der Milchsäure wird stark verschlechtert und zwar wesentlich stärker, als die Summe der Einzelwirkungen ausmachen würde. Das Morphin potenziert die Skopolaminwirkung. Der Abbau der Bernsteinsäure wird durch Morphin und Skopolamin verschlechtert, durch die beiden Gifte allein dagegen verbessert. Auf den Abbau der Glukose durch Herz und Hirn ist die Kombination Morphin und Skopolamin ohne Einwirkung.

Lebenslauf.

Ich bin am 28. September 1909 in Wulften (Osnabrück) geboren. Seit 1916 besuchte ich die Schule, Ostern 1930 bestand ich am Reform-Realgymnasium in Osnabrück das Abitur. Ich besuchte die Universität in Bonn, wo ich im Sommer 1931 das zahnärztliche Vorexamen bestand. 1933 bestand ich nach dem siebten Semester in Münster das zahnärztliche Staatsexamen. Seit 1. 1. 1934 war ich in Bad Oeynhausen als Vertreter beschäftigt.

Gustav Laumann.